FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

# THÈSE N° 682

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Maurice, Paul TAPIERO
né le 27 mars 1935 à ORAN (Algérie)
Externe des Hôpitaux de Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le :

## A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE GLYCOGENOSE CARDIAQUE

---

Président : M. M. LAMY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e^

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

# THÈSE N°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

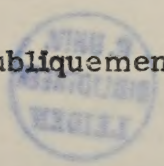
Maurice, Paul TAPIERO

né le 27 mars 1935 à ORAN (Algérie)

Externe des Hôpitaux de Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le :



## A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE GLYCOGENOSE CARDIAQUE

---

Président : M. M. LAMY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
*Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie pathologique | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | CHAILLEY-BERT (P.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Cancérologie médicale et sociale | BERNARD (J.) |
| Embryologie | GIROUD (A.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) | N... |
| Histologie | VERNE (J.) |
| Hygiène et médecine préventive | JOANNON (P.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | PIEDELIÈVRE (R.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | GALLIARD (H.) |
| Pathologie chirurgicale | HUGUIER (J.) |
| Pathologie exotique | LAVIER (G.) |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | MILLIEZ (P.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | BOUDIN (G.) |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| Physiologie | BINET (L.) / BARGETON (D.) |
| Physiologie et pathologie obstétricale | LEPAGE (F.) |
| Physique médicale | DOGNON (A.) / DJOURNO (A.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | N... |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Biochimie médicale | DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE (F.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Hygiène et médecine préventive | DEPARIS (M.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| Pharmacologie | LÉVY (Mlle J.) |
| Physiologie | PARROT (J.) |
| Physique médicale | KELLERSHOHN (L.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | REDON (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | MOUQUIN (M.) |
| Cliniques chirurgicales — Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| Cochin | LEGER (L.) |
| Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| Pitié | CORDIER (G.) |
| Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| Salpêtrière | SICARD (A.) |
| Tenon | OLIVIER (Cl.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades) | FÈVRE (M.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | GAUDART d'ALLAINES (F. de) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) | MATHEY (J.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | DECOURT (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique (Broca) | FUNCK-BRENTANO (P.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades) | CATHALA (J.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | MARCHAL (G.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | CASTAIGNE (P.) |
| Cliniques médicales — Boucicaut | LENÈGRE (J.) |
| Broussais | SOULIÉ (P.) |
| Cochin | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Cochin | BROUET (G.) |
| Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| Lariboisière | SÈZE (S. de) |
| Pitié | DREYFUS (G.) |
| Saint-Antoine | KOURILSKY (R.) |
| Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) | DEBRAY (C.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | GENNES (L. de) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| Cliniques obstétricales — Baudelocque | LACOMME (M.) |
| Foch (Suresnes) | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | RENARD (G.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | LELONG (M.) |
| Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique (Pitié) | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique toxicologique | GAULTIER (M.) |
| Clinique traumatologique | PADOVANI (P.) |
| Séméiologie médicale | DOMART (A.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales | POILLEUX (F.) |
| Clinique urologique (Necker) | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | TURPIN (R.) |

### b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Médecine | BOUR (H.) |
| | LHERMITTE (F.) |
| | PEQUIGNOT (H.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | CABROL (C.)<br>COUINAUD (C.)<br>GILLOT (C.)<br>OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.<br>ABELANET (R.)<br>BUSSER (F.)<br>CHOMETTE (G.)<br>GOUYGOU (Ch.), m. conf.<br>NEZELOFF (Ch.)<br>ORCEL (L.)<br>PAILLAS (J.) |
| Anesthésiologie | KERN (E.)<br>VOURC'H (G.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.)<br>CHRISTOL (D.)<br>LE MINOR (L.)<br>TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | BAULIEU Et. m. conf.<br>BOURILLON (R.)<br>CARTIER (P.)<br>DREYFUS (J.-Cl.)<br>GONNARD (P.)<br>KRUH (J.)<br>JEROME (H.) |
| Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports | PLAS (F.) |
| Carcinologie | BOIRON (M.)<br>DENOIX (P.)<br>MATHE (G.)<br>SELIGMANN (M.) |
| Dermato-Syphiligraphie | CIVATTE (J.)<br>DUPERRAT (B.) |
| Electro-Radiologie | LEDOUX-LEBARD (G.) |
| Hématologie | BESSIS (M.)<br>BILSKI-PASQUIER (G.)<br>DAUSSET (J.)<br>DUHAMEL (G.) |
| Histologie | COUJARD (R.), pr. s. ch.<br>MAROIS (M.)<br>RACADOT (J.) |
| Hydrologie | BESANÇON (F.)<br>CORNET (A.) |
| Hygiène | BOYER (J.) pr. s. ch.<br>BLANCHER (G.)<br>CORRE-HURST (Mme L.)<br>SAPIN-JALOUSTRE (H.) |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.)<br>DUPONT (V.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.), pr. s. ch.<br>FOURNIER (E.)<br>GUENIOT (M.)<br>HADENGUE (A.) |
| Médecine du travail | ALBAHARY (C.) |
| Neuro-chirurgie | PERTUISET (B.) |
| Obstétrique | GRANJON (A.)<br>HERVET (E.)<br>LE LORIER (G.)<br>LEVY (J.)<br>MORIN (P.)<br>MUSSET (R.)<br>ROBEY (M.)<br>SENEZE (J.)<br>SUREAU (C.)<br>THOYER-ROZAT (J.) |
| Ophtalmologie | BRÉGEAT (P.)<br>DUBOIS (A.)<br>SARAUX (H.) |
| Orthopédie | JUDET (R.)<br>MEARY (R.)<br>POSTEL (M.)<br>RAMADIER (J.) |
| Oto-rhino-Laryngologie | DEBAIN (J.)<br>PIALOUX (P.) |
| Parasitologie | GOLVAN (Y.)<br>LAPIERRE (J.) |
| Pathologie chirurgicale | BARCAT (J.)<br>BINET (J.-P.)<br>CAUCHOIX (J.)<br>CERBONNET (G.)<br>CHATELIN (C.-L.)<br>DUBOST (Ch.)<br>DUBOST (Cl.)<br>FAUREL (J.)<br>FLABEAU (F.)<br>GARBAY (M.)<br>GARNIER (H.)<br>(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES<br>GERMAIN (A.)<br>LATASTE (J.)<br>LEVEQUE (B.)<br>LOYGUE (J.)<br>MERCADIER (M.)<br>NATALI (J.)<br>PELLERIN (D.)<br>PERROTIN (J.)<br>ROBERT (H.)<br>THOMERET (G.) |
| Pathologie exotique | SCHNEIDER (J.) |
| Pathologie expérimentale | BENHAMOU (J.-P.)<br>BERTHAUX (P.)<br>BOIVIN (P.)<br>CROSNIER (J.)<br>HARTMANN (L.)<br>LŒPER (J.)<br>MAURICE (J.)<br>MIKOL (Cl.)<br>RICHET (G.) |
| Pathologie médicale | AUSSANNAIRE (M.)<br>BOUVIER (J.)<br>BOUVRAIN (Y.)<br>BRICAIRE (H.)<br>BRISSAUD (H.)<br>BROCARD (H.)<br>BUGE (A.)<br>CATINAT (J.)<br>CHRÉTIEN (J.)<br>COBLENTZ (B.)<br>CONTAMIN (F.)<br>COURY (C.)<br>ÉTIENNE (J.-P.)<br>FREZAL (J.)<br>FRITEL (D.)<br>HENNEQUET (A.)<br>HIMBERT (J.)<br>HOUSSET (E.)<br>LAROCHE (Cl.)<br>LESOBRE (R.)<br>MACREZ (C.)<br>MOREAU (L.)<br>NICK (J.)<br>ROYER (P.)<br>TOURNEUR (R.)<br>WOLFROMM (R.) |
| Pédiatrie-Puériculture | JOSEPH (R.)<br>LAFOURCADE (J.)<br>LEPERCQ (G.)<br>MANDE (R.)<br>MOZZICONACCI (P.)<br>POLONOVSKI (C.)<br>ROSSIER (A.)<br>VIALATTE (J.) |

| | MM. |
|---|---|
| Pharmacologie | BOISSIER (J.)<br>LECHAT (P.) |
| Physiologie | BARRES (G.)<br>DEJOURS (P.)<br>DURAND (J.)<br>GIRARD m. conf.<br>HUGELIN (A.)<br>SCHERRER (J.) |
| Physique médicale | CHANTEUR (J.)<br>GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.<br>GREMY (F.) m. conf.<br>MILHAUD (G.)<br>PELLERIN (P.)<br>ROUCAYROL (J.-Cl)<br>TUBIANA (M.) m. conf. |
| Pneumo phtisiologie | KREIS (B.)<br>MEYER (A.)<br>RENAULT (P.) |

| | MM. |
|---|---|
| Psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Psychiatrie infantile | DENIKER (P.)<br>DUCHE (D.)<br>FLAVIGNY (H.)<br>LAPRESLE (J.) |
| Rhumatologie | DELBARRE (F.) |
| Stomatologie | CERNEA (P.)<br>CHAPUT (Mme A.) m. c. agr.<br>GRELLET (M.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.)<br>LAMOTTE (M.)<br>MARCHE (J.) |
| Urologie | AUVERT (J.)<br>MOULONGUET (A.)<br>QUENU (L.) |

## III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
### à titre permanent.

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DEBEYRE (J.) |
| Clinique chirurgicale | ABOULKER (P.)<br>ARFLINK (A.), pr. s. ch.<br>VERNE (J.-M.) |
| Clinique médicale | PERRAULT (M.)<br>RAMBERT (P.)<br>THIEFFRY (S.) |
| Clinique obstétricale | GRASSET (J.)<br>MAYER (M.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique ophtalmologique | DESVIGNES (P.)<br>OFFRET (G.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | MADURO (R.) |
| Clinique pédiatrique et puériculture | LAPLANE (R.) |
| Clinique psychiatrique | BARUK (H.) |
| Clinique urologique | KUSS (R.) |

## IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

## V. – CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE
BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A mon Père et à ma Mère,

avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A tous mes Parents,

A tous mes Amis.

A Monsieur le Professeur Maurice LAMY

Professeur de la Chaire de Génétique Médicale
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

qui nous a fait le grand honneur d'aceepter
la présidence de cette thèse.

A mon Maître, Monsieur le Docteur Jean NOUAILLE

Médecin de l'Hôpital de Bicêtre

qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude pour l'enseignement qu'il nous a donné et pour la bienveillance dont il a fait preuve à notre égard.

A Mademoiselle le Docteur Marthe GAUTIER
Médecin-Assistant de l'Hôpital de Bicêtre

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et qui a contrôlé ce travail.

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine et des
Hôpitaux de Paris.

# P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - LE GLYCOGENE

IV - LES GLYCOGENOSES :

- Classification
- Tests de différenciation clinique

V - LA GLYCOGENOSE CARDIAQUE :

- Observation I.D.
- Essai de description de la maladie.

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

oOo

# I N T R O D U C T I O N

Dans le domaine encore mal connu des diverses affections ayant en commun l'accumulation de glycogène dans des tissus le contenant normalement, la "Cardiomégalie glycogénique" ou syndrome de POMPE apparait comme une entité définie, nettement séparée des Polycories hépatiques par ses aspects clinique, anatomo-pathologique et biochimique.

C'est à l'occasion d'un cas de cette rare maladie, étudié dans le service de Cardiologie infantile du Docteur NOUAILLE, à Bicêtre, que nous avons entrepris ce travail.

oOo

# H I S T O R I Q U E

SNAPPER et VAN CREVELD présentaient , en I928, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, la première observation d'hépatomégalie infantile avec hypoglycémie et acétonurie.

Un an plus tard, VON GIERKE, décrivait les signes cliniques et anatomo-pathologiques de l'accumulation de glycogène dans le foie et la corticale des reins. Il appelait "Hépato-néphromégalie glycogénique" cette affection, plus connue actuellement sous le nom de "maladie de VAN CREVELD et VON GIERKE".

Durant les années suivantes, quelques cas isolés sont rapportés : quelques-uns révélant l'association d'une cirrhose au stockage du glycogène dans le foie, d'autres évoquant le tableau de la myatonie congénitale ou du myxœdème.

En I932, J.C. POMPE (Hollande) est le premier à décrire dans un cas "d'hypertrophie idiopathique du coeur", chez un enfant de sept mois, une surcharge du glycogène dans le myocarde, et à un moindre degré dans le foie, la rate, les reins, la thyroïde, les muscles striés. Par analogie avec la maladie de VON GIERKE, il nomme cet état "Cardiomégalie glycogénique".

La même année BISCHOFF et PUTSCHAR, en Allemagne décrivent des cas de défaillance cardiaque mortelle dans les premiers mois de la vie par surcharge glycogénique du coeur.

Puis SCHOENHEIMER, ANTOPOL, ANDERSEN, BRIDGE étudient les aspects chimique, clinique et anatomo-pathologiques des glycogènoses.

En I950, CLEMENT et GODMAN séparent et délimitent les formes hépatique et cardio-musculaire de glycogénose.

DI SANT'AGNESE énonce les quatre critères du diagnostic des glycogénoses cardiaques.

Il apparait alors que ces différentes affections sont dues à un déficit enzymatique dans la dégradation du glycogène ; mais jusque-là aucune étude approfondie n'avait été entreprise dans ce domaine.

C'est seulement depuis I95I que des progrès ont été réalisés par les importants travaux biochimiques de: CORI sur la structure du glycogène et les troubles enzymatiques responsables des différents types de glycogénose.

En France, après les publications de R. DEBRE (I935) sur les Polycories hépatiques, de CASTAIGNE et LHERMITTE (I953) sur les déterminations nerveuses des surcharges glycogéniques, les auteurs lyonnais BERNHEIM, JEUNE, MOUNET et Coll. étudient particulièrement la forme cardio-musculaire de la maladie et parviennent , dans un cas, à en faire le diagnostic "in vivo".

cOo

# LE GLYCOGENE

Nous rappellerons rapidement les principales étapes du métabolisme normal du glycogène avant d'aborder l'étude de ses manifestations pathologiques.

Le glycogène, à l'état de réserve dans le foie assure, par sa dégradation en glucose le maintien du taux de la glycémie.

Dans le muscle le glycogène "est inaliénable et ne doit pas être considéré comme une réserve où l'organisme peut puiser à son gré" (J. HAMBURGER). Par un cycle de réactions exothermiques il est la source de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire.

C'est un polyholoside, soluble dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques.

Sa structure moléculaire est arborescente (plus ramifiée que celle de l'amylopectine, son homologue du règne végétal) stable en milieu alcalin, instable en milieu acide. Les molécules de glucose sont unies par des lésions osidiques $\alpha$ 1-4, en longues chaines ou branches principales. Sur ces branches principales viennent se greffer, par des liaisons $\alpha$ 1-6 des chaines plus courtes ou branches collatérales.

L'enzyme phosphorylase fait ou défait les seules liaisons 1-4 ; il synthétise donc les chaines principales.

Quand la phosphorylase agit avec l'amylo-I-4, I-6-transglucosidase ou enzyme branchant , le produit formé est le glycogène.

Un autre enzyme, l'amylo-1-6-glucosidase ou enzyme débranchant coupe les liaisons I-6.

Dans la dégradation du glycogène en glucose la phosphorylase fixe sur la liaison 1-4 terminale une molécule d'acide phosphorique et rompt cette liaison, détachant une molécule de glucose-1-phosphate (Ester de CORI).

La phosphorylase "grignote" ainsi, de glucose en glucose, l'extrémité des branches de la molécule de glycogène.

Lorsque la partie externe des branches latérales est élaguée, l'action de la phosphorylase se trouve bloquée par les premières liaisons I-6 qui branchent les chaines collatérales sur les principales.

Le polysaccharide résultant de cette dégradation est appelé "phosphorylase limit dextrin" par les auteurs anglo-saxons.

L'enzyme débranchant ou amylo-1-6-glucosidase intervient alors en hydrolysant la liaison I-6, et libère une molécule de glucose de la "limit dextrin".

La phosphorylase, en présence de phosphate inorganique peut à nouveau agir contre le résidu polysaccharidique.

Intervenant ainsi, l'un après l'autre, les deux enzymes dégradent entièrement la macromolécule du glycogène.

La destruction complète du glycogène aboutit à la formation d'un mélange composé de glucose et de glucose-1-phosphate.

La mesure des proportions de ces derniers produits dans le mélange permet d'évaluer le pourcentage des branches collatérales dans chaque échantillon de glycogène ; c'est la raison pour laquelle on utilise séparément et alternativement la phosphorylase et l'hydrolase (enzyme débranchant) comme méthode enzymatique appliquée à l'étude de la structure du glycogène.

Dans les tissus de l'organisme le glucose-1-phosphate est transformé en glucose-6-phosphate (ester de ROBISON ) par un nouvel enzyme : la phospho-hexo-mutase.

Pour maintenir l'équilibre de la glycémie le foie achève la glycogénolyse par transformation du glucose-6-phosphate en glucose qui passe dans le courant sanguin.

Cette dernière réaction est catalysée par un enzyme spécifique, la glucose-6-phosphatase hépatique qui a été aussi découverte, mais en très faibles quantités, dans les reins. Cet enzyme ne peut catalyser la réaction inverse.

Lorsque le taux du glucose sanguin est trop élevé et pour réapprovisionner les réserves de glycogène, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate (par un donneur spécifique de groupement phosphate :l'adénosine-triphosphate) en présence de l'Hexokinase de CORI, enzyme répandu dans l'organisme.

L'hexokinase ne peut réaliser la transformation contraire : glucose-6-phosphate en glucose.

Du glucose-6-phosphate on remonte au glucose-1-phosphate, puis au glycogène en suivant le chemin inverse des réactions citées au début.

En réalité ce ménanisme qui est réalisable in vitro, ne semble pas

prédominer dans la formation du glycogène in vivo.

La phosphorylase, qui serait activée par le Glucagon agit surtout dans le sens glycogène, glucose-1-phosphate. Dans le sens inverse la phosphorylase (avec l'enzyme branchant) ne donne pas le glycogène.

In vivo, le glucose-1-phosphate en présence d'un dérivé nucléotidique, l'uridine-triphosphate, engendre l'uridine-dip ospho-glucose et du pyrophosphate.

L'uridine-diphospho-glucose fixe une molécule de glucose sur une chaine préexistante par transglucosidation. Il y a libération d'Uridine-diphosphate qui se transformera en Uridine-triphosphate d'où un nouveau cycle de réactions entrainant la formation, de proche en proche du glycogène.

Le glucose, substance métaboliquement inerte, doit , pour devenir utilisable, être phosphorylé, dans les cellules en glucose-6-phosphate par l' Hexokinase.

Le glucose-6-phosphate a la possibilité de s'engager sur deux voies différentes, selon les besoins du moment:

- l'une , dans le muscle et le foie, conduit au glycogène,
- l'autre, musculaire seulement, conduit à la glycolyse du cycle de EMBDEN-MEYERHOF en passant par les étapes suivantes :

le glucose-6-phosphate subit une épimérisation sous l'influence de phospho-hexo-isomérase en fructose-6- phosphate (ester de NEUBERG) qui par une phospho-fructo-kinase et l'A.T.P. donne le fructose-1-6diphosphate (ester de HARDEN et YOUNG).

Celui-ci grâce à une Aldolase (qui représente IO% des protéines musculaires solubles), se divise en deux trioses-phosphates : le phospho-glycéraldéhyde et la phosphodihydroxycétone. Puis, les réactions se

poursuivent jusqu'à l'acide pyruvique.

Les glycogénoses sont l'expression d'un trouble enzymatique empêchant la glycogénolyse et entrainant l'accumulation du glycogène dans les organes où réside ce trouble.

oOo

# L E S  G L Y C O G E N O S E S

## CLASSIFICATION ET TESTS DE DIFFERENCIATION CLINIQUE

Bien que son trouble métabolique soit encore mystérieux, la glycogénose cardio-musculaire de POMPE trouve sa place dans la classification générale des glycogénoses issue des recherches de CORI, ANDERSEN, ILLINGWORTH et DI SANT'AGNESE.

Cette classification comprend actuellement cinq types mais ce chiffre n'est peut être pas définitif.

On reconnait aux quatre premiers types un caractère familial qu'on ne peut affirmer pour le cinquième trop peu connu.

LE TYPE I est le plus fréquent (plus de cent cas rapportés). Il correspond à la classique maladie hépato-rénale de Van CREVELD et Von GIERKE. On y observe une importante hépatomégalie avec hypoglycémie à jeun, hyperlipémie, hypercholestérolémie, cétonurie et amino-acidurie.

Le glycogéne , de structure normale, s'accumule surtout dans le foie, ainsi que dans les reins et les cellules intestinales . L'absence de la glucose-6-phosphatase hépatique est à l'origine de cette affection.

LE TYPE II est moins fréquent : une cinquantaine de cas publiés.

La maladie cardio-musculaire de POMPE ou glycogénose généralisée appartient à ce type. En effet , si l'atteinte cardiaque est souvent prédominante, presque tous les tissus, en particulier les muscles striés, subissent l'infiltration glycogénique.

Ce glycogéne est de structure normale, la fonction glycogénolytique du foie semble préservée et tous les enzymes examinés ont été trouvés normaux.

La cardiomégalie et la faiblesse musculaire sont les signes majeurs de cette maladie.

LE TYPE III a été découvert en I952 par CORI sur l'étude de neuf cas dont un seul est rapporté dans la littérature : celui d'un enfant de I2 ans qui présentait une hépatomégalie et une atteinte relative des muscles squelettiques et du myocarde.

Cette affection est dûe au manque d'amylo-I-6-glucosidase (enzyme débranchant) provoquant l'amcumulation d'un glycogène à branches externes courtes, analogue à la "limit dextrin", d'où le nom de "limit dextrinosis" donné par CORI à cette forme que DI SANT'AGNESE propose d'appeler plus simplement "maladie de CORI".

Ce type est très semblable à la maladie de Van CREVELD et Von GIERKE mais de mortalité plus faible (MULLER).

LE TYPE IV est décrit d'après un seul malade du "Babies Hospital" de New York . Chez ce jeune patient un ictère était associé à l'hépatomégalie, la splénomégalie et l'hypoglycémie.

A l'examen post-mortem on découvre dans le foie une sévère atteinte cirrhotique en plus de la surcharge glycogénique. Le glycogène est également trouvé en excès dans la rate, les ganglions lymphatiques et la muqueuse intestinale.

Dans ce type, le glycogène a une structure anormale, à très longues chaines externes rappelant l'amylo-pectine du maïs. Il est insoluble et agit comme un corps étranger, entrainant des réactions fibreuses (MULLER). L'enzyme déficient serait l'amylo-I-4, I-6-transglucosidase (branchant).

LE TYPE V est le plus obscur ; fondé sur le cas d'un enfant de 2 ans I/2, chez qui on observait une grande faiblesse des muscles squelettiques et palatins (Mc. PHIE).

La biopsie révélait un taux élevé (I3%) de glycogène normal dans le muscle strié.

Plusieurs autres cas semblables sont décrits dans la littérature mais n'ont pas été étudiés chimiquement.

On ne connait pas le trouble enzymatique responsable de cette affection.

La détermination clinique du type de glycogénose est extrêmement difficile. CORI rapporte l'exemple d'un cas du groupe III où le diagnostic de maladie de VON GIERKE avait été porté cliniquement ; les analyses biochimiques permirent, par la suite, de rectifier l'erreur.

Il est donc intéressant de rechercher des tests cliniques permettant de différencier chacun des types.

L'épreuve à l'adrénaline est la plus classique. Elle est un test important pour le diagnostic des polycories hépatiques.

L'adrénaline augmentant la glycogénolyse hépatique, son injection sous-cutanée à la dose de I/2 mg entraine une hyperglycémie chez le sujet normal.

Dans la maladie de Von GIERKE (type I) l'élévation de la glycémie est très faible, voire nulle.

Dans les autres types la réaction serait normale.

Epreuves au glucagon : comme l'adrénaline le glucagon stimule la glycogénolyse hépatique en activant la phosphorylase.

E. ROSSI a consacré à l'épreuve au glucagon des travaux que nous résumerons ci-après.

Qu'elle soit pratiquée à jeûn ou après un repas riche en glucides, l'injection intraveineuse de glucagon (0,7 cm3 par m2 de surface corporelle) provoque chez le sujet normal une rapide et nette élévation de la glycémie.

Dans le premier type, le glucagon ne déclenche pas d'hyperglycémie car l'absence de glucose-6-phosphatase empêche la formation de glucose, aussi bien à jeûn qu'après repas.

Par contre, dans le type II, où le glycogène et ses enzymes semblent normaux , la surcharge en glucagon donne une réaction normale.

Pour le type III, privé d'amylo-I-6-glucosidase (débranchant) il importe de distinguer l'épreuve au glucagon à jeûn et après repas contenant des hydrates de carbone.

A jeûn ,pas d'élévation de la glycémie, alors qu'après un repas glucidique on obtient une nette hyperglycémie.

ROSSI explique ainsi ces deux derniers résultats : après un repas la longueur des chaines externes du glycogène augmente (puisque rien n'empêche la glycogénèse). La phosphorylase activée par le glucagon va donc dégrader les chaines externes jusqu'à la "phosphorylase limit dextrin", cette destruction partielle suffit à provoquer une hyperglycémie.

En état de jeûne au contraire, les chaines sont très courtes, la phosphorylase ne trouve devant elle que les liaisons I-6 de la "limit dextrin" que seul l'enzyme débranchant , manquant, aurait pu scinder, par conséquent pas d'élévation du taux de la glycémie.

L'étude n'a pu être effectuée sur le type IV.

Dans le type V l'épreuve au glucagon produit à jeun et après repas une hyperglycémie.

SCHWARTZ, ASHMORE et RENOLD, en I957, ont étudié les tests de surcharge en galactose.

L'injection intra-veineuse de galactose (1 g. par kilog de poids) provoque également , chez le sujet sain, une hyperglycémie.

Dans le type I on ne retrouve pas de modification de la glycémie.

En effet, le galactose est changé en galactose-1-phosphate en présence de la galactokinase, puis en glucose-1-phosphate par la galactowaldenase.

Or la glucose-6-phosphatase étant absente, la transformation en glucose ne peut avoir lieu.

Pour le type II, réaction normale.

Dans le type III la glycémie augmente considérablement car le galactose se transforme entièrement en glucose, sans subir de stockage sous forme de glycogène.

Citons enfin l'épreuve à l'Insuline : capable de déclencher une dangereuse hypoglycémie. Elle est déconseillée.

En résumé, l'emploi successif de ces tests est efficace pour déterminer les types I et III, mais il ne permet pas, actuellement, de déceler les types IV et V.

Le type II, qui fera l'objet de notre étude, donne à toutes ces épreuves une réponse normale.

oOo

## LA GLYCOGENOSE CARDIAQUE

La glycogénose cardiaque est une affection très rare.

En effet, depuis l'observation initiale de POMPE, DI SANT'AGNESE, en I950, ne relève pas plus de I4 cas dans toute la littérature médicale.

KEITH (I957) donne un total de 24 cas.
TEXIER D'ARNOULT (I958): 29 cas
JEUNE et coll. (I959) : 35 cas.
JEAN et MILLER (déc. I959) : moins de 40 cas.

Actuellement, nous ne comptons pas plus de 50 cas rapportés dans toute la littérature.

En France 6 cas ont été publiés :

Deux cas par R. DEBRE (Thèse de S. MOREAU - Paris I949)
Un cas par P. SOULIE ("Cardiopathies congénitales").
Un cas par JEUNE et coll. en I959 (Thèse de TEXIER D'ARNOULT, Lyon,I958)
Un cas par MOUNET et coll. en I960 (LYON)
Enfin un cas par BERNHEIM et coll. en I96I (LYON)

## I - UNE NOUVELLE OBSERVATION

Voici l'observation d'un cas de glycogénose cardio-musculaire étudié dans le service de Cardiologie Infantile du Docteur NOUAILLE, à Bicêtre.

Isabelle D..., fille de 6 mois et demi est hospitalisée le 3.2.6I, venant de l'hôpital Hérold, service du Docteur MALLET.

Une cardiopathie avait été décelée le I7.I2.60, à l'âge de 5 mois.

- ANTECEDENTS PERSONNELS :

Grossesse normale, cependant la mère aurait fait vers le 4ème mois, une infection urinaire à colibacilles, traités par le Rufol.
Accouchement avec 3 semaines de retard.
Le poids de l'enfant à la naissance est de 3 kg 450.
L'enfant saisit les objets vers 3 mois, se tient assise contre un oreiller peu avant son entrée à l'hôpital.
Les 3 premiers mois, l'enfant grossit normalement.
Du 3è au 5è mois la prise de poids est plus lente mais régulière.
Puis le poids demeure stationnaire.
Vers le 5ème mois, l'enfant refuse souvent ses biberons et la maman note une dyspnée avec respiration poussée; c'est à cette date qu'un souffle est découvert.

- ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Un frère de 28 mois, bien portant. Aucun antécédent familial identique ne peut être retrouvé.
La mère est fille unique.
Le père a trois frères, bien portants.
Aucun lien de consanguinité n'existe entre le père et la mère.

- L'ENFANT EST HOSPITALISEE A L'HOPITAL HEROLD :

A la suite d'un épisode de dyspnée, avec cyanose et battementsdes ailes du nez ; ceci associé à un gros coeur.
A l'entrée, la petite malade est pâle, cyanosée, polypnéique.
L'auscultation cardiaque révèle un souffle systolique de pointe, ainsi qu'un rythme à 3 temps et une tachycardie.
Le foie déborde de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal droit, sa consistance est ferme.
Sur la radiographie le coeur occupe tout l'hémithorax gauche, cependant le cul-de-sac pleural semble libre.
Le diagnostic reste difficile à poser : on évoque une cardiopathie rapidement décompensée ou plutôt une myocardite primitive, c'est pourquoi est entrepris un traitement à la digitaline et au cortancyl.
L'état s'améliore discrètement, la polypnée diminue.
Se pose alors le problème de savoir si toute l'ombre thoracique est due à l'opacité cardiaque ou si une opacité pulmonaire peut y participer.

- L'ENFANT EST ADMISE DANS LE SERVICE DU Dr NOUAILLE LE 3 FEVRIER I96I :

Elle est alors en assez bon état général. Faciès normal, pas de macro glossie. Sa taille est de 0,67 m., son poids est de 5 Kg800 pour 6 mois et demi.
La respiration est presque normale, l'enfant est pâle, un peu cyanosée autour des lèvres.
On est surtout frappé par une grande hypotonie musculaire, aucun mouvement n'est possible aux membres inférieurs.
Aux membres supérieurs, les mouvements sont rares.
A l'extrémité distale on constate de légers mouvements des doigts et du poignet.
Le cri est faible on note un discret tirage sus-sternal.
L'abdomen est volumineux et il existe une difficulté à l'évacuation des selles.

Il n'y a pas de paralysie du diaphragme
L'alimentation est possible, mais l'enfant boit très lentement.
Cependant il n'y a pas de trouble de la déglutition.
La consistance des masses musculaires ne révèle rien d'anormal en dehors d'une grande hypotonie.
La radiographie montre des muscles de volume normal.
Les réflexes sont tous présents, on ne note pas d'hyperesthésie cutanée.

- EXAMEN CARDIAQUE :

. A l'auscultation léger souffle holosystolique de pointe, doux, à irradiations axillaires. Les bruits sont secs, avec parfois un rythme à 3 temps.

. Sur la radiographie, il est difficile de savoir où s'arrête l'ombre cardiaque, il est impossible de mettre en évidence le cul-de-sac pleural gauche et l'on se demande s'il n'existe pas une atélectasie pulmonaire.

. Electrocardiogramme : rythme sinusal , très haut voltage des complexes rapides.
Nette déviation axiale vers la gauche (aux environs de 0°)
Espaces PR inférieurs à 0,08 sec.
Les ondes P ont une amplitude ne dépassant pas 2 mm.
En précordiales : image de bloc incomplet droit en V1 et V2.
Dans toutes les dérivations précordiales les ondes R sont supérieures en amplitude aux ondes S.
Ainsi en $V_2$ : R = 60 mm - S = 40 mm.
en $V_5$ : R = 60 mm - S = 20 mm.
La surcharge biventriculaire paraît importante.
L'indice de SOKOLOFF est très élevé.

. Le foie est un peu gras, ferme, déborde de plus d'un travers de doigt le gril costal.

- ON EVOQUE ALORS DEUX DIAGNOSTICS :

1 - Une glycogénose cardiaque : devant l'association cardiomégalie et maladie musculaire.

2 - ou bien une maladie cardiaque associée à une pseudo-myopathie due au cortancyl. En effet, l'enfant a reçu un traitement de 3 semaines à doses initiales de 3 mg par kg de poids.
Mais l'hypotonie est beaucoup plus marquée que ce que l'on voit habituellement dans ces cas.

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

. On ne trouve ni sucre, ni albumine, ni corps cétoniques dans les urines (examens effectués à plusieurs reprises).

. Glycémie : 0,89 g/l - 0,98 g/l - I,I7 g/l.

. Numération : 4.900.000 G.R.
6.900 G.B. dont 39% de polynucléaires
Plaquettes : I20.000 /mm3

. .Culot urinaire : nombreuses hématies, quelques leucocytes.

. Ponction lombaire.
Dans le liquide céphalo-rachidien
0,5 élément /mm3 - Albumine = 0,22 g/l
Chlorures : 6,70 g/l - Sucre = 0,98 g/l.

. Dans le sang : sodium = 3,I4 g/l Potassium = 2I5 mg/l
Urée = 0,20 g/l

. Transaminases sériques T.A.O.= I26 unités (normal = 8 à 40)
T.G.P. =I04 unités (normal = 5 à 35)

. Aldolase : 29 unités SIBLEY (normal = I8)
F.I.P. Aldolase = 0,I3 u. (normal = 0,I)

. Acides aminés urinaires :
Légère augmentation de l'élimination. Tâche importante d'acide aspartique.

. Un examen musculaire électrique a été pratiqué (Dr. HIMBERT).
Au jambier gauche le tracé des contractions volontaires montre des potentiels d'action assez rares, relativement groupés, mais surtout de faible amplitude.
La stimulation télécommandée ne montre pas de fibrillation provoquée.
Aux quadriceps gauche, toujours lors des contractions volontaires potentiels de petite amplitude, particulièrement à la stimulation télécommandée, on a l'impression d'un galvanotonus très près du seuil d'excitabilité.

Il pourrait s'agir d'un WERDNIG-HOFFMANN mais il faudrait supposer que celui-ci n'évolue plus, et les potentiels seraient plutôt de plus grande amplitude.
Le tracé , avec ses petits potentiels et son impression de galvanotonus près du seuil serait plutôt en faveur d'un processus myogène.

. Mais c'est la biopsie musculaire qui apporte le diagnostic en montrant un aspect de glycogénose typique.

L'enfant meurt le I2 mars I96I, à l'âge de 8 mois, au cours d'un accès fébrile à 39°, sans qu'il soit possible de savoir s'il y a eu, à ce moment, une poussée de défaillance cardiaque.

Les épreuves à l'adrénaline, au galactose et au glucagon n'ont pu être faites.

. Par contre, des analyses biochimiques sur du muscle (prélevé Ih.30 après le décès) ont été pratiquées par les Professeurs DREYFUS et HERS :

Résultats du Pr HERS : (Louvain)
Glycogéne. = 9,7% (normal $< 1\%$)
Phosphorylase = 28 micromoles P/g/min.
Amylo -1-6-glucosidase = 0,04°/oo
Structure du glycogène = 33% transformable en glucose-1-phosphate sous l'action de la phosphorylase.
D'autre part, le Pr HERS observe, dans le foie, l'absence d'une maltase ( $\alpha$- glucosidase).

Résultats du Pr DREYFUS (Hôpital des Enfants Malades)
Glycogène = 6%
Phosphorylase )
Phosphoglucomutase ) Valeurs normales
Phosphohexoisomérase )
Phosphofructokinase (testée par méthode indirecte): présente
Glycolyse à partir du fructose-diphosphate : normale.
L'ensemble de la glycogénolyse, depuis le glycogène jusqu'à l'acide lactique a été testé et les résultats sont tous normaux, n'expliquant pas l'augmentation incontestable du taux de glycogène.

- VERIFICATION ANATOMIQUE :

On constate un coeur considérablement augmenté de volume, refoulant le poumon gauche à la partie toute inférieure du thorax. Le cul-de-sac gauche était vraisemblablement occupé par la masse cardiaque.
L'aorte passe à gauche de la trachée.
Le coeur pèse 184 g (poids normal 45 g)
Après avoir coupé la pointe du coeur on découvre une énorme hypertrophie musculaire.

La paroi du ventricule gauche a une épaisseur de I3 mm, celle du ventricule droit de 6 mm; le septum a 20 mm d'épaisseur.
Le sillon interventriculaire est strictement médian.
L'endocarde est peut-être un peu plus blanc que normalement du côté gauche, surtout au niveau de l'infundibulum aortique présentant un aspect jaunâtre inhabituel.

Les cavités gauches sont très larges. Rien à signaler dans l'aorte et ses sigmoïdes, ni dans les deux coronaires. La circonférence de l'anneau aortique mesure 30 mm.
Le ventricule droit est refoulé sur la droite aplati.
La chambre de chasse est normale.
L'anneau de l'artère pulmonaire a une circonférence de 30 mm. La branche droite = I6 mm, la branche gauche : I4 mm.
Les veines cave supérieure et inférieure sont en place, normales.
L'oreillette droite a un volume normal.
La tricuspide est large, admet le pouce.
Les veines pulmonaires aboutissent dans l'oreillette gauche, elles sont de taille normale.
La mitrale est plus grande que normalement elle admet également le pouce.
Les valves mitrales et tricuspides sont un aspect normal.
La bronche gauche est complètement aplatie, contenant des sécrétions muqueuses.
Le foie pèse 340 g.
Le rein avec sa surrénale : 33 g.

- EXAMENS HISTO-PATHOLOGIQUES (effectués par Mme le Docteur R. HABIB)

1 - Biopsie musculaire

Le fragment de muscle examiné est l'objet de remaniements extrêmement importants.

La striation des cellules musculaires a en grande partie disparu, souvent réduite à quelques éléments dispersés. Les cellules sont

toutes vacuolisées avec un cytoplasme très clair. Les noyaux n'ont subi en général aucune modification. Il existe, à la coloration par l'hématine-éosine, de petites masses arrondies, basophiles, disséminées à l'intérieur du cytoplasme.

Les colorations spécifiques du glycogène, P.A.S. et Carmin de BEST ont montré que la surcharge de ces cellules était de nature glycogénique.

La coloration par le Bleu Alcyan montre que les petites masses basophiles intra-cellulaires prennent ce colorant.

La surcharge est donc mixte : glycogénique et mucopoly-saccharidique acide (est-ce un produit de désintégration du glycogène ?)

2 - Prélèvements post-mortem :

. Myocarde : On y observe de très importants remaniements des fibres myocardiques dont le noyau est toujours parfaitement conservé, tandis que le cytoplasme, très clair, est refoulé à la périphérie des cellules laissant une large vacuole occuper tout le centre de celle-ci. Les colorations de la striation confirment cette vacuolisation de la cellule : on ne retrouve les stries que le long de la membrane cytoplasmique.

Les colorations par le carmin de BEST et le P.A.S. n'ont pas parmis de préciser la nature glycogénique vraisemblable de cette surcharge, mais la fixation avait été tardive.

. Reins : Le cortex ne présente pas de modification notable ni au niveau des glomérules, ni au niveau du tube proximal. Par contre, dans la médullaire tous les tubes collecteurs présentent des modifications très importantes de leur épithélium.

Les cellules épithéliales de bordure sont en effet très augmentées de volume , avec un cytoplasme très clair qui leur donne l'aspect de cellules végétales. Bien que la fixation ait été tardive le P.A.S. et le Carmin de BEST ont permis de mettre en évidence dans le cytoplasme une surcharge glycogénique.

- Foie : le parenchyme hépatique est peu modifié dans l'ensemble ; il n'existe aucune sclérose au niveau des espaces porte ; les cellules hépatiques, bien qu'ayant toutes un cytoplasme très clair, ne présentent pas d'augmentation de volume caractéristique des cellules au cours de la glycogénose hépatique.

- Poumons : il existe un épaississement diffus et régulier de toutes les parois alvéolaires. A un fort grossissement on s'aperçoit que cet épaississement est consécutif à une augmentation de volume des cellules bordant les alvéoles. Les cellules ont un cytoplasme clair, vacuolisé. La nature glycogénique de cette surcharge n'a pu être caractérisée mais elle est vraisemblable.

- Muscle : même aspect que sur la biopsie précédemment décrite.

- Système nerveux : Examen fait par Mme BARGETON
Les colorations du glycogène mettent en évidence une surcharge très nette dans les neurones et las astrocytes.

Par ailleurs, éclaircissement myélinique diffus des hémisphères cérébraux, plus important au niveau du centre ovale.

Gliose très intense de toute la substance blanche cérébrale et cérébelleuse. Nombreux astrocytes fibreux, hypertrophiés, dans la substance blanche.

Sur les fragments fixés au GENDRE et colorés par le Carmin de BEST et le P.A.S. on observe une surcharge glycogénique au niveau

de ces astrocytes hypertrophiés. Par contre, l'oligoglie et la microglie ne semblent pas surchargés. Il existe également une surcharge en glycogène des astrocytes marginaux en particulier au niveau de la couche moléculaire.

La prolifération astrocytaire existe aussi dans le tronc cérébral et la moelle.

La localisation de la surcharge neuronale de glycogène ressemble à celle de la surcharge neuronale observée dans la leucodystrophie métachromatique.

Elle intéresse les neurones de la moelle (dont un petit fragment seulement a été examiné), les noyaux moteurs des paires crâniennes, le novau dentelé, les noyaux du pont, quelques éléments du locus niger et peut être du thalamus et du pallidum. Surcharge difficile à affirmer ici car les fragments ont été fixés dans le formol, et si la surcharge était dissoute elle serait peu visible à l'hématéine-éosine ; mais les astrocytes des couches profondes sont surchargés.

En résumé, surcharge neuronale à topographie particulière ; surcharge gliale essentiellement astrocytaire dans la substance blanche.

## II - ESSAI DE DESCRIPTION DE LA GLYCOGENOSE CARDIO-MUSCULAIRE

La description que nous allons faire est fondée sur l'étude de 32 cas où l'atteinte cardiaque a été vérifiée.

### ETIOLOGIE

Cette rare affection touche à peu près également les deux sexes.

Il ne semble pas exister d'exception raciale ou géographique. En effet; ont été publiés les cas :

- d'un enfant japonais (YAMAMOTO et coll.)
- de quatre enfants noirs (FRIEDMAN, ASH)
- d'un enfant israëlite (ZELLWEGER et coll.)
- d'un enfant musulman nord-africain (TEXIER d'ARNOULT)

La glycogénose cardio-musculaire est une maladie congénitale et familiale (sur 20 cas, I4 présentent une histoire familiale) : consanguinité du père et de la mère (MOUNET, YAMAMOTO, ZELLWEGER) , autre cas de glycogénose cardiomusculaire dans la fratrie,(BERNHEIM, JEAN et MILLER, NADAS, DI SANT' AGNESE).

DI SANT'AGNESE et coll. pensent à un trouble métabolique héréditaire, transmis suivant le mode récessif. Il n'a jamais été observé, dans une même famille, des cas de glycogénose cardiaque et hépatique.

La maladie se manifeste généralement dans les premiers mois de la vie, entrainant la mort avant l'âge d'un an. Cependant ce délai est repoussé à I4 mois et I7 mois et demi dans les cas de CHILDS et coll., à 2 ans et demi pour le cas de YAMAMOTO.

Il faut également citer le malade de GARDNER et SIMPSON qui mourut à l'âge de II ans de cardiomégalie glycogénique et celui d'ANTOPOL et coll. qui survécut jusqu'à I5 ans (cf graphique).

## SYMPTOMATOLOGIE

Les premières manifestations cliniques surviennent généralement après un intervalle de quelques semaines à quelques mois (3 mois dans notre observation) où l'enfant semble se développer normalement.

KEITH rapporte un cas où la radioscopie montra un coeur normal à la naissance, puis, à I6 mois une cardiomégalie importante.

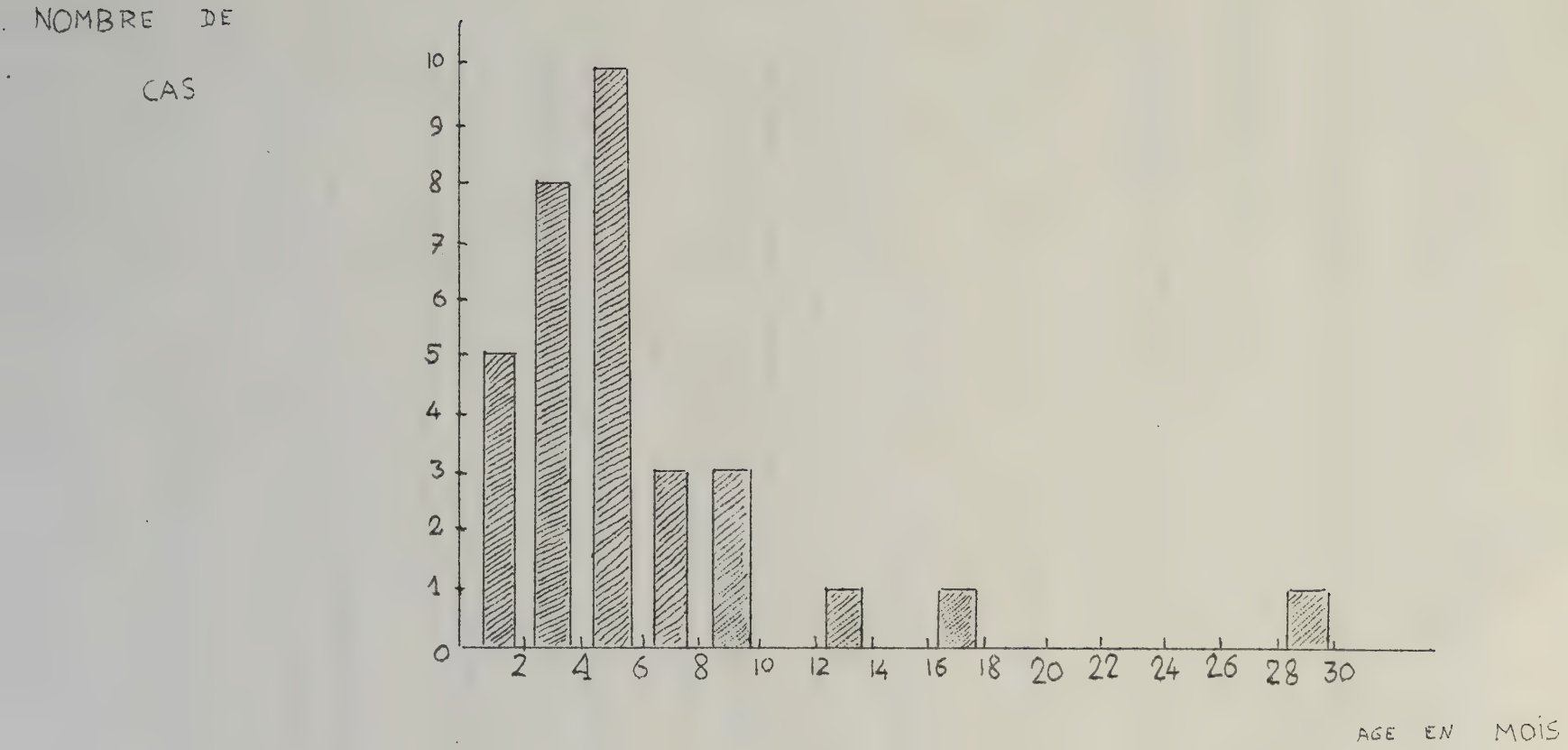
Dans une observation, l'électro-cardiogramme, normal à la naissance devient pathologique le IOè jour (LANDING, VILLEE, NADAS).

Mais il existe, là encore, des exceptions : nous avons relevé 5 cas où les troubles commencèrent dès la naissance.

En particulier le cas de JEAN et MILLER qui ne vécut que IO minutes, et celui de NADAS, 4 semaines.

C'ést le plus souvent progressivement qu'apparaissent les phénomènes pathologiques.

L'anorexie accompagnée de vomissements et parfois de constipation, entraine une hypotrophie qui va en s'aggravant.




AGE DE DÉCÈS - SUR 32 CAS

Dans d'autres cas c'est une infection de l'appareil respiratoire, avec toux, dyspnée, fièvre qui attire l'attention.

Mais deux syndromes dominent rapidement dans la plupart des cas, le tableau clinique, l'intensité de l'un pouvant masquer le second.

Ce sont les syndromes cardiaque et neuro-musclaire.

1 - Le syndrome cardiaque :

Généralement dominant. Il conduit rapidement à la défaillance cardiaque.

L'enfant est pâle ou cyanosé, présentant des oedèmes des membres inférieurs.

On peut observer une déformation thoracique antérieure.

. A l'auscultation cardiaque la tachycardie est le signe le plus constant. Un souffle systolique de pointe, doux, sans irradiation a été trouvé dans 11 cas sur 20. Des bruits sourds, un bruit de galop sont souvent notés à la période terminale.

. La radiographie montre le signe principal : la cardiomégalie, constante, parfois considérable.

Le coeur est augmenté de volume dans tous ses diamètres, prenant un aspect globuleux : "coeur en boule".

L'ombre cardiaque arrive souvent au contact du gril costal gauche, effaçant le cul-de-sac pleural gauche, ainsi qu'on a pu le remarquer dans notre observation.

La prédominance du ventricule gauche dans l'hypertrophie est signalée dans 4 cas sur I9.

L'hypertrophie auriculaire droite est encore plus rarement décrite.

La vascularisation pulmonaire est normale.

Dans certains cas une compression postérieure de la trachée ou des grosses bronches peut entrainer une atelectasie pulmonaire (lobe inférieur gauche en particulier).

A la période terminale on observe fréquemment une congestion des hiles.

. L'électro-cardiogramme n'est pas pathognomonique de la maladie.

Nous trouvons , à l'étude de I8 cas : une augmentation des voltages (11 cas sur I8), un rythme sinusal rapide, aux environs de I50/mm avec un temps de conduction assez court -(0,08 sec.)

KEITH a observé dans plusieurs cas des complexes QRS élargis à 0,08 sec.

L'axe électrique est généralement dévié à gauche (I7 cas sur I8)

En dérivations précordiales, surcharge biventriculaire souvent très importante, plus rarement surcharge gauche isolée.

Des troubles de la repolarisation, portant sur les ondes T et les segments ST sont fréquents mais variables.

MILLER rapporte une importante sous dénivellation des segments ST avec T nettement inversés dans les dérivations standard.

Selon FRIEDBERG "on doit penser au diagnostic chaque fois qu'une hypertrophie cardiaque "idiopathique" s'accompagne d'une sous-dénivellation de ST et d'une inversion de T dans les précordiales gauches".

Nous n'avons pas trouvé d'anomalie auriculaire méritant d'être rapportée.

2 - Le syndrome neuro-musculaire :

constaté dans I2 cas sur 35 (JEUNE M.) est d'importance variable.

On observe une diminution de la force musculaire, une hypotonie évoquant un syndrome myatonique.

Cette faiblesse musculaire, fruste au début (mauvaise tenue de la tête, diminution des mouvements) s'aggrave rapidement et aboutit parfois à l'inertie totale (cas de BERNHEIM et coll). Dans notre observation les troubles musculaires étaient particulièrement nets, l'enfant n'esquissait pas de mouvements lors des injections intramusculaires.

L'hypertonie musculaire ne s'accompagne pas, dans les cas que nous avons examinés, d'atrophie musculaire évidente.

Dans le cas que nous avons présenté, les masses musculaires étaient de volume normal.

Les réflexes ostéo-tendineux sont quelquefois abolis.

- La macroglossie : est un signe intéressant de la maladie (signalé 9 fois sur 35 observations, par JEUNE), pouvant égarer le diagnostic vers le myxoedème.

  Elle n'a aucun rapport avec l'existence ou l'importance du syndrome musculaire précédemment décrit.

- Des troubles bulbaires ont été rapportés dans plusieurs observations (6 cas relevés), pouvant gagner de vitesse la défaillance

cardiaque, des régurgitations, des vomissements, des troubles respiratoires asphyxiques (ZELLWEGER, CLEMENT, FRIEDMAN).

Il faut ajouter, pour terminer la description qlinique que le foie est modérément augmente de volume en rapport avec l'insuffisance cardiaque, bien différent de l'hépatomégalie considérable de la glycogénèse hépatique.

Il n'y a pas de splénomégalie.

## EVOLUTION

L'affection évolue rapidement en quelques semaines ou quelques mois. Après deux ou trois poussées d'insuffisance cardiaque, suivies de courtes améliorations, la mort survient par asystolie aiguë.

Plusieurs malades sont morts dans un tableau de détresse respiratoire, généralement attribué à une pneumonie ou bronchopneumonie.

Plus rares sont les décès par infections pulmonaires (FRIEDMAN, ASH), paralysie des muscles respiratoires, apnée bulbaire (ZELLWEGER, DARK, HAIDOR).

GARDNER et SIMPSON présentent la curieuse observation d'un enfant de 11 ans robuste, en pleine santé apparente, qui mourut d'une syncope subite en quelques minutes. L'examen anatomo-pathologique permit de découvrir une cardiomégalie glycogénique.

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

. Lesplus courants d'entre eux n'apportent aucun renseignement positif: la numération globulaire, l'urée, les

électrolytes sanguins, les tests inflammatoires, les tests hépatiques sont normaux.

Il est plus intéressant de noter l'absence d'hypoglycémie à jeun, de cétonurie et d'hypercholestérolémie, et surtout les résultats normaux obtenus dans les épreuves à l'adrénaline, au glucagon et au galactose.

Le liquide céphalo-rachidien est de composition normale dans tous les cas où il a été examiné.

Les transaminases et l'Aldolase sériques ont été trouvées augmentées dans l'observation de BERNHEIM et dans la nôtre. Ces dosages devraient être pratiqués et répétés dans tous les cas où le diagnostic de glycogénose cardiaque est évoqué. L'élévation du taux de la transaminase glutamique oxalacétique en particulier peut être le reflet d'une destruction tissulaire; l'hyperaldolasémie est un signe de dystrophie musculaire progressive (il n'y a pas de modification dans les atrophies musculaires d'autre origine).

L'élimination des acides aminés urinaires serait également à étudier : elle est tantôt normale (BERNHEIM), tantôt augmentée (dans notre cas l'élévation portait sur l'acide aspartique).

. Nous ne pouvons rien conclure des examens électriques musculaires.

. Un cathétérisme cardiaque a été pratiqué par MULLER qui constate des pressions auriculaires et ventriculaires normales, des saturations normales.

. L'examen le plus intéressant est incontestablement la BIOPSIE DU MUSCLE STRIE montrant la dégénérescence des fibres musculaires par surcharge en glycogène.

Elle est très évocatrice de l'affection et permet d'en faire le diagnostic "in vivo". Sur 20 cas elle a été pratiquée 11 fois (notre observation incluse) dans lesquelles les lésions étaient caractéristiques (en particulier ROSSI, FRIEDMAN, MOUNET, BERNHEIM).

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Anatomie macroscopique : le coeur est énorme, globuleux, pesant 3 à 5 fois son poids normal, comme le montre les exemples suivants :

| Auteurs | Age | Poids du coeur | Poids normal |
|---|---|---|---|
| POMPE | 7 mois | 190 g | 40 g. |
| DI SANT'AGNESE | 4 mois | 148 g | 30 g. |
| JEAN et MILLER | 1 mois | 95 g. | 20 g. |
| JEAN et MILLER | naissance | 60 g. | 17 g. |

Le myocarde est rose pâle (cette pâleur a été notée dans la presque totalité des observations).

Les parois ventriculaires sont épaissies, surtout celles du ventricule gauche. Dans le cas de POMPE l'épaisseur des parois était de 10 mm pour le ventricule droit, 29 mm pour le gauche.

Les piliers sont également hypertrophiés, diminuant le volume des cavités ventriculaires.

Les oreillettes ne présentent pas d'anomalie notable.

Les valvules , les gros vaisseaux sont normaux.

Aucune malformation cardiaque associée n'a été rapportée.

Le foie est modérément augmenté de volume, congestif.

Anatomie microscopique :

. La coloration à l'hématine-éosine montre un myocarde transformé, méconnaissable. Les fibres myocardiques ont un diamètre supérieur à la normale, contenant de très larges vacuoles claires, occupant presque toute la surface cellulaire, ne laissant subsister qu'un mince liseré de protoplasme et de myofibrilles, à la périphérie de la cellule.

Le noyau est petit, hyperchromatique, le plus souvent libre au centre de la fibre, parfois écrasé contre la membrane cellulaire.

On compare l'aspect du myocarde à un treillis, un filet dont chaque maille correspond à une fibre optiquement vide.

Les colorations au Carmin de BEST et au P.A.S. mettent en évidence la nature glycogénique du contenu des vacuoles.

Les vacuoles colorées par le P.A.S. sont décolorées par la salive humaine qui détruit le glycogène.

Il n'y a jamais de signe de nécrose ni de lésion inflammatoire.

Les altérations cellulaires décrites plus haut peuvent être retrouvées à n'importe quel endroit du myocarde. C'est un processus diffus.

Dans 3 cas (CAPLAN, JEUNE, WILSON) on découvre, associée à ces lésions une fibroélastose de l'endocarde (mise en évidence par la coloration de l'orcéine) qui ne serait pas une coïncidence fortuite mais une conséquence de la glycogénose cardiaque (JEUNE et coll.).

. Dans les muscles volontaires les modifications sont également considérables : les cellules contiennent des vacuoles de tailles inégales mais occupant le plus souvent toute la cellule où persistent seulement quelques fragments de cytoplasme. Tous les muscles peuvent être atteints mais à des degrés différents : (langue, diaphragme, etc...).

. Dans le foie : l'architecture histologique est peu altérée. L'infiltration glycogénique est modérée.

Les cellules hépatiques contiennent des vacuoles claires de petites dimensions, souvent tassées les unes contre les autres. Des inclusions de glycogène peuvent être décelées dans les cellules de KUPFFER.

L'aspect est bien différent dans la maladie de VON GIERKE où les vacuoles sont énormes, à limites imprécises, donnant une hyperclarté diffuse à toute la préparation.

Ajoutons, enfin, que dans le foie des sujets atteints de maladie de POMPE il n'y a pas de lésion de cirrhose, ni de surcharge graisseuse.
La surcharge glycogénique peut toucher, mais plus discrètement, les poumons, les reins, le pancréas (acini excréteurs), les muscles lisses des vaisseaux, de l'oesophage, de l'estomac, de la vessie ; les glandes salivaires, les glandes endocrines (hypophyse, thyroïde, parathyroïdes, surrénales).

Dans le système nerveux des dépôts glycogéniques ont été observés dans les cellules ganglionnaires, dans les astrocytes et les oligodendrocytes, dans les cornes antérieures, latérales et postérieures de la moelle, dans

les noyaux du tronc cérébral, ainsi que dans les cellules pyramidales du cortex cérébral.

Ceci justifie le terme de GLYCOGENOSE GENERALISEE appliqué à cette maladie.

La biopsie musculaire dans notre cas a montré, par coloration à l'hématéine-éosine, de petites masses arrondies, basophiles, dans le cytoplasme des fibres musculaires. Ces masses sont aussi colorées par le Bleu Alcyan.

ANTOPOL avait déjà remarqué cette substance dans le myocarde , ZELLWEGER dans les muscles striés (deux cas), JEAN et MILLER dans les fibres musculaires du squelette .

C'est un mucopolysaccharide acide. Pour ZELLWEGER il est possible que cette substance joue un rôle important dans la pathogénie de la glycogénose cardio-musculaire.

(Le Dr HABIB se demande s'il ne s'agit pas d'un produit de désintégration du glycogène.)

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic de glycogénose cardiaque est extrêmement difficile, particulièrement "in vivo", cette maladie étant très rare et partant peu connue.

DI SANT'AGNESE donne les quatre critères suivants du diagnostic de cette affection:

1 - L'augmentation marquée du volume cardiaque.

2 - La mort dans la première année de la vie, par défaillance cardiaque.

3 - L'aspect typique, en "mailles de filet" (Lacework) du myocarde, à l'examen histologique : aspect résultant des dépôts massifs d'une substance dans toutes les fibres cardiaques.

4 - Il faut enfin démontrer, histologiquement et chimiquement que la substance accumulée dans le myocarde est bien du glycogène.

Ces rigoureux critères, extrêmement précieux pour le diagnostic, pourraient cependant, à notre avis, écarter injustement du cadre de l'affection :

1 - les glycogénoses cardiomusculaires décédées après l'âge d'un an : comme le cas de YAMAMOTO (TOKYO) qui se présentait comme une glycogénose cardiaque évidente mais qui mourut à deux ans et demi.

De même les deux cas de CHILDS, morts à 14 et 18 mois et demi.

2 - On ne peut non plus écarter les cas de cardiomégalie glycogénique vérifiée, décédés d'infection respiratoire ou de troubles bulbaires.

Nous pensons que la triade suivante peut être évocatrice, quand elle existe :

- cardiomégalie
- hypotonie musculaire
- macroglossie.

Mais c'est la biopsie musculaire qui reste le seul examen indispensable au diagnostic de la maladie.

Les affections pouvant simuler la glycogénose cardiomusculaire sont très nombreuses.

Si la cardiomégalie glycogénique est souvent décrite dans le chapitre des hypertrophies congénitales "idiopathiques" du coeur, c'est uniquement parce qu'elle se confond avec un groupe de cardiomégalies du nourrisson parmi lesquelles :

- La fibro-élastose endocardique (qui peut, nous l'avons vu, être associée à la glycogénose) est beaucoup plus fréquente, peut être très difficile à différencier cliniquement mais ne s'accompagne pas de trouble musculaire. L'histologie peut seule, en définitive , affirmer ce diagnostic quand il y a un doute.

- La myocardite interstitielle isolée ou de FIEDLER, dont les signes sont généralement un peu plus tardifs que dans la glycogénose cardiaque. On y observe fréquemment de la fièvre, un début brutal, et à l'électrocardiogramme un bas voltage des tracés et un allongement éventuel de PR., avec anomalies de la repolarisation.

  La dilatation l'emporte ici sur l'hypertrophie.

  Histologiquement seul le tissu interstitiel myocardique est atteint. Il existe une importante infiltration de cellules rondes, de lymphocytes, de macrophages et de plasmocytes.

- L'artère coronaire gauche aberrante naissant de l'artère pulmonaire : où l'électrocardiogramme montre un aspect d'infarctus myocardique antérieur.

- Les lésions des artères coronaires : découvertes dans certaines hypertrophies "idiopathiques" du coeur : hypertrophie ou nécrose de la média, fibrose de l'intima des rameaux coronariens.

- Le Rhabdomyome est toujours cité dans les diagnostics différentiels de la glycogénose cardiaque. Il appartient au chapitre des tumeurs primitives bénignes du coeur. Il réalise dans le myocarde des nodules multiples

ou une tumeur solitaire contenant du glycogène. Parfois la tuméfaction fait saillie à l'extérieur du myocarde, déformant la silhouette cardiaque

Ces tumeurs siègent principalement dans le ventricule gauche mais quelquefois sur les valves déterminant des souffles, ou sur le tissu de conduction provoquant un bloc ou des troubles du rythme.

Le Rhabdomyome est une tumeur de l'âge embryonnaire qui ne se développe plus durant la vie. On y observe un tissu spongieux renfermant des cellules en étoile donnant un aspect vacuolaire particulier.

Les caractères localisé et embryonnaire de cette maladie doivent la séparer de la glycogénose cardiaque (ou généralisée).

- La découverte d'une macroglossie associée à la cardiopathie peut encore égarer le diagnostic vers le mongolisme, mais surtout vers une manifestation cardiaque du myxoedème congénital mais on observe dans cette maladie une bradycardie, un microvoltage à l'électro-cardiogramme, et sous l'effet du traitement thyroïdien une nette amélioration clinique, électrique et radiologique de l'état cardiaque.

- Enfin, devant des manifestations musculaires importantes il est fréquent d'évoquer la myatonie congénitale progressive de WERDNIG-HOFFMANN ou poliomyélite diffuse chronique de la première enfance.

Mais les troubles de la déglutition, les régurgitations, les vomissements qui peuvent être précoces dans la glycogénose cardiomusculaire, sont rares et d'apparition tardive dans la maladie de WERDNIG-HOFFMANN.

A propos de ce diagnostic différentiel il convient de soulever ici le problème un peu particulier d'une dizaine de cas de glycogénose à expression neuro-musculaire où les troubles cardiaques sont au second plan, parfois minimes.

ZELLWEGER rapporte 6 cas de glycogénose "musculaire" présentant un tableau d'amyotrophie progressive avec macroglossie.

CASTAIGNE et LHERMITTE retiennent 4 cas de glycogénose "nerveuse" où l'on observe de réelles paralysies des quatre membres et de la nuque, avec diminution ou abolition des réflexes.

Dans tous ces cas la mort survient dans la première année, parfois par atteinte bulbaire.

Le diagnostic de WERDNIG-HOFFMANN est ici particulièrement difficile à éliminer sans la biopsie musculaire ou les examens post-mortem.

Nous avons écarté ces observations de notre étude sur la glycogénose cardio-musculaire car elles sont différentes cliniquement de la cardiomégalie glycogénique de POMPE, et parce que certains auteurs considèrent la glycogénose neuro-musculaire comme une entité séparée de la maladie de POMPE.

Cependant ce sont avant tout des glycogénoses généralisées en effet dans tous les cas on trouve dans le myocarde une surcharge glycogénique plus ou moins importante, une surcharge des muscles striés, du système nerveux et de nombreux autres tissus.

Dans la maladie de POMPE le myocarde contient des taux considérables de glycogène; alors que dans les glycogénoses musculaires ou nerveuses c'est dans les muscles squelettiques ou le système nerveux que l'accumulation glycogénique est la plus grave.

Dans une même fratrie peuvent coexister des formes cardiaque, musculaire et nerveuse.

Dans ces diverses formes les tests et examens biochimiques donnent les mêmes résultats.

De plus, dans notre observation le système nerveux présentait des altérations identiques à celles décrites dans les glycogénoses nerveuses par CASTAIGNE et LHERMITTE.

Certains auteurs considèrent que tous ces cas appartiennent au type II de la classification des glycogénoses, et ne sont que les formes cliniques de la même maladie : la glycogénose généralisée.

Entre la forme à prédominance cardiaque de POMPE la plus fréquente (prise pour type de description) et les formes à prédominance musculaire ou nerveuse (formes cliniques), toutes les formes cliniques intermédiaires peuvent exister.

## BIOCHIMIE

L'exploration biochimique de la maladie est indispensable pour en éclairer la Pathogénie.

Le mécanisme biochimique de la maladie est encore inconnu.

Dans de nombreux cas on a évalué les taux de glycogène trouvé dans les différents organes.

Les taux sont de l'ordre suivant :

| ORGANES | Glycogénose : taux de glycogène | Taux normaux de glycogène |
|---|---|---|
| Coeur | I,05 à I0% | 0,05 à 0,I8% |
| Foie | 0,38 à I2% | 0,I03% |
| Muscles | 2,2 à I3% | 0,0I% |

La surcharge glycogénique est donc considérable.

DI SANT'AGNESE, d'après les dosages de CORI estime que le taux de glycogène doit être supérieur à 5% dans le myocarde pour qu'apparaissent des manifestations cardiaques. Quand il atteint 7% il devient incompatible avec la fonction cardiaque.

Il est impossible de dire, actuellement, à quoi est due cette surcharge.

Cependant plusieurs contestations importantes ont été faites :

1 - La réponse normale aux épreuves cliniques à l'adrénaline, au glucagon et au galactose.

2 - L'étude qualitative du glycogène de plusieurs cas, effectuée en particulier par la méthode enzymatique employant alternativement la phosphorylase et l'amylo-1-6-glucosidase, montre que la structure de ce glycogène est normale.

3 - DI SANT'AGNESE a vérifié, après avoir conservé des prélèvements de tissus atteints, durant 24 heures, à 37°5, l'autolyse spontanée du glycogène dans tous les échantillons.

HERS a observé qu'un homogénat du foie de sujets atteints de la maladie de POMPE, peut dégrader complètement son propre glycogène.

Enfin, les analyses enzymatiques ont permis de constater que tous les ferments de glycogénolyse hépatique et musculaire étaient présents.

Dans notre observation, en particulier, "l'ensemble de la glycogénolyse, depuis le glycogène jusqu'à l'acide lactique a été testé et les résultats sont tous normaux" (Pr. DREYFUS).

Cependant , dans l'observation rapportée par MOUNET et coll., HERS a découvert que l'aldolase musculaire était totalement inactive, ce qui pourrait expliquer la surcharge musculaire en glycogène. L'accumulation dans le foie serait alors secondaire, due à la non utilisation du glycogène dans les muscles.

Dans d'autres cas (y compris le nôtre) HERS a détecté l'absence, dans le coeur et le foie, d'une maltase ( $\alpha$ - glucosidase) dont le rôle dans la glycogénolyse bien qu'important, n'est pas clair.

Selon l'auteur cet enzyme pourrait jouer un rôle adjuvant dans la dégradation du glycogène (réalisée principalement par la phosphorylase et l'amylo-1-6-glucosidase) mais suffisant pour créer une glycogénose.

Quoiqu'il en soit, les lésions myocardiques sont toujours considérables dans la glycogénose cardio-musculaire : les myofibrilles, éléments de la contraction cardiaque sont presque totalement détruites et, dans certains cas, le myocarde est transformé en un réseau de membranes cellulaires, bourré de glycogène. Le muscle a pratiquement disparu.

## PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Devant de telles altérations on ne peut s'étonner de la sévérité du pronostic, toujours fatal en quelques semaines ou mois.

On ne connait aucune thérapeutique de la glycogénose cardio-musculaire.

Seul un traitement symptomatique peut être entrepris pour prolonger de quelques mois tout au plus la vie du petit malade.

Les tonicardiaques, et principalement la digitaline, sont utilisés, surtout avant l'établissement du diagnostic.

Mais la cardiopathie devient rapidement résistante à ce traitement, le myocarde étant détruit.

Les antibiotiques, l'oxygène pourront améliorer temporairement l'état de l'appareil respiratoire.

Le rôle du Cortancyl nous parait très discutable.

En effet , si dans certains cas (notre observation par exemple) il peut amener une amélioration apparente, il pourrait, par contre, aggraver l'état musculaire.

Par ailleurs le cortancyl doit être sans effet sur les lésions histologiques de la glycogénose, lésions qui ne sont pas d'ordre inflammatoine.

Seule une thérapeutique capable de réduire le glycogène accumulé dans les cellules pourrait être efficace.

La glycogénose cardio-musculaire étant sensible au glucagon on a proposé de l'utiliser comme thérapeutique. BERNHEIM prescrivit ce traitement durant IO jours, à la dose de 0,5 mg par jour chez un enfant de IO mois. Il n'obtint aucune amélioration.

D'autres auteurs proposent l'hormone glycogénotrope hypophysaire (LAMOTTE - BARILLON), les extraits thyroïdiens ou l'association thyroxine et glucagon (TEXIER D'ARNOULT).

oOo

# C O N C L U S I O N S

I - L'observation que nous avons rapportée est celle d'un cas de la maladie décrite par POMPE en I932. Elle nous a semblé intéressante :

- par la netteté des signes musculaires associée à l'évidence des troubles cardiaques,

- par le fait que le diagnostic a pu être confirmé "in vivo" par biopsie musculaire,

- enfin par les études enzymatiques qui ont permis de déceler l'absence d'une maltase qui pourrait être responsable de la surcharge glycogénique (Pr. HERS).

II - La maladie de POMPE ou glycogénose cardio-musculaire, ou encore maladie glycogénique généralisée, est une affection rare puisque 50 cas seulement en ont été publiés.

Elle survient dans les premiers mois de la vie. Ses principales manifestations sont une importante cardiomégalie avec signes de défaillance cardiaque, une hypotonie musculaire et une macroglossie.

Aucun examen complémentaire ne peut orienter le diagnostic, seule la biopsie musculaire permet d'affirmer le diagnostic et partant le pronostic car la maladie est toujours rapidement fatale.

Dans toutes les observations l'étude histologique a montré qu'il existait en réalité une surcharge glycogénique généralisée à tout l'organisme, y

compris le système nerveux. Cette surcharge est considérable au niveau du myocarde, rendant compte de l'augmentation très importante du volume cardiaque.

III - Jusqu'ici, les études enzymatiques avaient confirmé à l'encontre de ce qui est constaté dans les autres glycogénoses, que le métabolisme du glycogène était normal.

La phosphorylase, l'amylo-I-6-glucosidase, la phospho-gluco-mutase, la glucose-6-phosphatase sont présentes, et aucune anomalie ne peut être détectée dans la dégradation du glycogène.

Cependant le Pr. HERS a pu mettre en évidence dans 5 cas de maladie glycogénique généralisée, l'absence d'une maltase ( $\alpha$ - glucosidase).

Son rôle dans la dégradation du glycogène, bien qu'important n'est pas encore très clair.

L'absence de cette enzyme constituerait un bloc incomplet dans la dégradation du glycogène, mais ceci pourrait être suffisant pour causer une anomalie du métabolisme de ce dernier.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. M. LAMY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

# B I B L I O G R A P H I E


ANDERSEN, D.H. - Studies on glycogen storage disease with a report of a case in which the glycogen was abnormal. Quart J. Med. I5 : 985. I946.

ANDERSEN, D.H. - Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen.
Lab. Invest., 5 : II. I956.

ANTOPOL, W., BOAS, E.P., LEVISON, W., TUCHMAN, L.R.
Cardiac hypertrophy caused by glycogen storage disease in I5 years old boy. Amer. J. of Heart., 20 : 546, I940.

ANTOPOL, W., HEILBRUNN, J., TUCHMAN, L.R.
Enlargement of the heart due to abnormal glycogen storage (in Von Gierke's disease).
Amer. J. of. Med. Sc., I88 : 354, I934.

ATKINSON, F.R.B. - Von Gierke's disease.
Brit. J. Child. dis., 36 : 26I, I939.

BANGLE, R. Jr. - Glycogen storage disease. Histo-chemical studies of glycogenolysis in human hearts obtained post-morteur, with spécial reference to glycogen storage disease.
Bull. Internat. A.M. Mus., 3I : II0. I950.

BATCHELOR, T.M., MAUN, M.E.
Congenital glycogenic tumors of heart.
Arch. Path., 39 : 67, I945.

BERNHEIM, M., LARBRE, F., FRANCOIS, R., GILLY, R., FLEURETTE, J., Mme RUITTON-UGLIENGO.
Glycogénose cardio-musculaire chez un nourrisson. Etude anatomo-clinique et biologique.
Pédiatrie, I6 : 267-70, I96I.

BERNIER, J. PAUPE, J. - Métabolisme des glucides : glycogénoses. Concours Médical, 83 : 613-4. 1961.

BICKEL, G., FABRE, J. - Cardiomégalie glycogénique.
Encyclopédie méd.-Chir., Coeur et Vaisseaux - I -

BISCHOFF, G. - Zum Klinischen bild der Glykogenspeicherungs Krankheit (glykogénose).
Zeitschr. fur. Kinderh., 52 : 722, 1932.

BOULANGER, P. - A propos des deux premiers cas de glycogénose par absence d'amylo-1-6-glucosidase dans le foie, sans anomalie musculaire. Thèse Bordeaux 1960.

BRETON, A., GAUDIER, B., PONTE, C., LESCUT, J.
Polycorie glycogénique. Contribution des tests cliniques au diagnostic de sa forme enzymatique.
Pédiatrie, 15 : 635-40, 1960.

BRIDGE, E.M. - Glycogen storage disease
Breunman's Pratice of Pediatrics, vol. III, Chap. 24 A, p. 11

BRIGDEN, W. - Uncommon myocardial disease Lancet, 2 : 1179-1243, 1957.

BULGARELLI, R. - Sui presunti rapporti tra ormone somatotropo preipofisario (S.T.H.) e glucagone prime ricerche di sommitrazione di S.T.H. nella malattia glicogenica. Minerva Pediatrica, 8 : 37, 1956.

CAPLAN, H. - A case of endocardial fibroelastosis with features of glycogen storage disease.
J. of Path. and Bacteriology. 76 : 77-82. 1958.

CARRINGTON, G.L., KRUMBHAAR, E.B.
So called idiopathic cardiac hypertrophy in infancy.
Amer. J. dis. child., 26 : 449, 1924.

CASA, R.D. - Biopsia muscolare e biopsia epatica nella diagnostica della glicogenasi viscerale.
Arch. ital. pediat., 18 : 335-41, 1957.

CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F.
Déterminations nerveuses des glycogénoses.
Presse Médicale, 61 : 1605 et Revue Neurologique, 89 : 320. 1953.

CATAL, W. - On differential diagnosis and pathogenesis of glycogenosis.
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 15 : 47-55 - 1960.

CHAPTAL, J., JEAN, R., Mme CAMPO, LOUBATIERES, R., Melle. ALRAM, BONNET, H. - Etude sur les polycories hépatiques.
Arch. Fr. de Pédiatrie, I2 : 454 - I955.

CHARRAT, A. - Glycogénose musculaire.
Pédiatrie, I2 : II5-6. I957.

CHILDS, A.W., CROSE, R.F., HENDERSON, P.H.
Glycogen disease of the heart ; reports of 2 cases occuring in siblings. Pédiatrics, IO : 208, I952.

CLEMENT, D.H., GODMAN, G.C.
Glycogen disease resembling mongolism, cretinism and amyotonia congenita. J. of Pédiatrics, 36 : II. I950.

CLEMENT, R. - La glucagone, hormone hyperglycémiante glycogénolytique du pancréas. Presse Médicale, 63 : 746, I955.

CLINICAL CONFERENCE
Archives of Pediatrics (New-York), 75 : 509-I7, I958.

CORI, G.T. - Enzyme und glykogenstruktur bei der glukogenspeicherkrankheit.
Ost. Z. Kinderheilk, IO : 38 - I954.

CORI, G.T. - Proceedings of the III sympasium on Polysaccharides. Macy Foundation. I957.

CORI, G.T. - Biochemical aspects of glycogen deposition disease. Bibliotheca paediatrica, 66 : 344-58, I958.

CORI, G.T., CORI, C.F. - Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease.
J. Biol. Chem., I99 : 66I, I952.

CRAWFORD, T. - Glycogen disease.
Quart. J. Med., I5 : 285, I946.

CREVELD, S. (Van). - Peculiar disturbance of carbohydrate metabolism in childhood
Nederl. maandschr. Geneesk., I5 : 349, I928.

CREVELD, S. (Van) - Investigations on glycogen disease.
Arch. dis. Child., 9 : 9, I934.

CREVELD, S. (Van) - Glycogen disease.
Medicine, I8 : I - I939.

CREVELD, S. (Van). - Glycogen disease.
Arch. dis. Child., 27 : II3, I952.

CREVELD, S. (Van). - Glycogen disease.
Arch. dis. Child., 34 : 298-30I. I959.

CREVELD, S. (Van), DERLINDE, H.M. (Van).
Cardiomegalia glycogenica circumscripta.
Arch. dis. Child., I4 : I4 - I939.

DEBRE, R. - Les Polycories - Presse Médicale, 43 : 80I, I935.

DEBRE, R. Polycories - G. Doin et C$^{ie}$ édit. - I947.

DEBRE, R., LELONG, M. - Pédiatrie.
Collection Méd.-Chir. à rev. annuelle Flammarion. Tome II : I5I3.

DEBRE, R., DREYFUS, J.C., SCHAPIRA, F., SCHAPIRA, G.
Les aldolases et les transaminases sériques au cours des polycories glycogéniques.
Rev. fr. d'études Cl. et biol., 3 : 269-7I, I958.

DURAND, P. - Sekunkäre Störungen des proximalen tubulus ; cystinose, galaktosamie, Wilsonsche pseudosklérose, rénal glykogénose
Monatsschrift für Kinderheilkunde, I06 : I65-7, I958.

ELLIS, R.W.B., PAYNE, W.W. - Glycogen disease.
Quart. J. Med., 5 : 3I - I936.

EMMRICH, R., PETZOLD, H.
Glycogen thesaurismosis in adults.
Deutsch Z. Verdan Stoffwechselkr, 20 : I62-8, I960.

FARBER, S. - Congenita rhabdomyoma of heart.
Amer. J. Path., 7 : I05, I93I.

FINKELSTEIN, L.E., Cardiomegalia glycogenica ürcumscripta. Amer. J.M. Sc., I9I : 4I5, I956.

FORBES, G.B. - Glycogen storage disease.
J. of Pediatrics, 42 : 645-53, I953.

FRIEDBERG, C.K. - Maladies du coeur - Tome II (2ème édit.).

FRIEDMAN, S., ASH, R. - Glycogen storage disease of the heart, clinical observations in five infants.
J. of Pediatrics, 52 : 635-48 - I958.

GARDNER, E., SIMPSON, K. - Sudden death from Von Gierke's disease. Lancet, I : 659, I938,

GIERKE (Von), B. - Hepato-néphromegalia glykogenica.
Beitr. Path. Anat., 82 : 497, I929.

GITZELMANN, R. - Glukagon probeм bei den glykogen speicherkrankheiten.
Helv. Paediat. acta, I2 : 425, I957.

GOULD, S.E. - Pathology of the Heart.
P. 886, Springfield-Ill. Charles C. Thomas. I953.

GRAVELEAU, D. - Maladies de surcharges glycogéniques, Concours médical, 8I : 2807-9 - I959.

GRAVIER, J. - Les gros coeurs du nourrisson
Pédiatrie, II : 79, I956.

GUNTHER, R. - Beitrag. Zür Kenntnis der glycogen-speicherkraukheiten. Virchows. Arch. path. anat., 304 : 87, I939.

HARTMANN, A.F. - Pathologic physiology in some disturbances of carbohydrate metabolism.
J. of Pediatrics, 47 : 537-70, I955.

HAUK, R., ILLINGWORTH, B., BROWN, D.H., CORI, C.F.
Enzymes of glycogen synthesis in glycogen-deposition disease,
Biochem. biophys. acta, 33 : 554-6, I959.

HERS, H.G., Etudes enzymatiques sur fragments hépatiques ; application à la classification des glycogénoses.
Rev. internat. d'Hépatologie, 9 : 35-55. I959.

HERTZ, W., JECKELN, E. - Glykogenspeicherkrankheit unter dem klinischen Bilde des Myxodems.
Ztschr. Kinderheilk, 58 : 247-I936.

HINERMAN, D.L., Familial cardiac glycogen storage disease ; associated hereditary maternal diabetes mellitus and obesity. A.M.A. Arch. Path., 60, 4, I955.

HOLMES, J.M., HOUGHTON, C.R., WOOLF, A.
A myopathy presenting in adult life with features suggestive of glycogen storage disease.
J. Neurol. Neuro-surg. Psychiat., 23 : 302 - II, I960.

HUMPHREYS E.M., KATO, K. - Glycogen storage disease.
Amer. J. Path., IO : 589, I934.

ILLINGWORTH, B., CORI, G.T. - Structures of glycogens and amylopectine, Normal and abnormal human glycogen.
J. Biol. Chem., I99 : 653 - I952.

ILLINGWORTH, B., CORI, G.T., CORI, C.F.
Amylo - I-6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease. J. Biol. Chem., 2I8 : I23, I956.

ILLINGWORTH, B., LARNER, J., CORI G.T. - Structure of glycogen and amylopectines. Enzymatic determination of chain length. J. Biol. Chem. I99 : 63I, I952.

JEAN, C., MILLER, G. - Glycogénose cardiaque - Présentation anatomique de deux cas.
Laval Medical (Québec), 29 : 447-56, I960.

JEUNE, M., LARBRE, F., MULLER, J.M., TEXIER D'ARNOULT, A.
Observation anatomo-clinique d'un cas de glycogénose cardiaque diffuse (maladie de Pompe) avec fibro-élastose de l'endocarde.
Pédiatrie, I4 : 399 - 407, I959.

JOHNSON, F.F. - Cardiac hypertrophy in Infancy.
Pédiat. Clin. North America. P. : 225. W.B. Saunders G., I954,

KEITH, J.D., ROWE, R.D., VLAD, P.
Heart disease in Infancy and childhood.
The Macmillan Company. N.Y. P : 782-88. I958.

KIDDER, L.A. - Congenital glycogenic tumors of the Heart.
Arch. Path., 49 : 55, I950.

KIMMELSTIEL, P. - Uber Glykogenase.
Beitr. path. Anat. 9I : I, I933.

KRINGELBACH, J. - Generalised glycogenosis.
Danish Med. Bull., 7 : 77-82. I960.

KRIVIT., W., POLGLASE, W.J., GUNN, F.D., TYLER, F.H.
Studies in disorders of muscle. Glycogen storage disease primarely affecting skeletal muscle and clinically resembling amyotonia congenital.
Pediatrics, I2 : I65 - 77. I953.

LAMOTTE, M., LAMOTTE-BARILLON, S.
Les glycogénoses - "Maladies du foie, des voies biliaires, du pancréas", Edit. Flammarion P. : 367-7P, I95I.

LAMY, M., FREZAL, J., GABILAN, J.C. - Glycogénose hépatique Rev. Méd. Franç., 42 : I67-73, I96I.

LANDING, B.H., BANGLE, R. Jr. - Glycogen storage disease : report of 2 cases and discussion of relation to other forms of abnormal glycogen deposition.
Bull. Internat. A.M. Mus., 3I : 84, I950.

LANDING, B.H., VILLEE, C., NADAS, A.
Cardiac glycogen storage disease : a study of 3 siblings Proc. New-England, Cardio-Vas. Soc. P : 42 - I950-52.

LANGEWISCH, W.H., BIGLER, J.A. - Disorders of the glycogen metabolism with special reference to glycogen storage disease and galactosemia
Pediatrics, 9 : 263, I952.

LASFARGUES, G. - Glycogénase hépatique
Presse Médicale, 69 : I2I8-20, I96I.

LEVINE, R. TAUBENHAUS, M. - Clinical conference on metabolic problems : glycogen storage disease.
Metabolism, 3 : I73-83, I954.

LOEB, H., DELCOURT, J. - Glycogénases : étude biologique et enzymatique. Ann. Paediat., I95 : I2I-36, I960.

LUCET, P., NOUAILLE, J., Les cardiopathies sans shunt du nourrisson - Médecine infantile, 6 : 39, I958.

MARTIN, J.F., BONTE, F.J. - Glycogen disease. Report of 2 cases with cardiomegaly.
Amer. J. of Roentgenol., 66 : 922, I95I.

MASON, H.H., ANDERSEN, D.H. - Glycogen disease,
Amer. J. dis. Child. 6I : 795, I94I.

MAZITELLO, W.F., BRIGGS, Y.F.
Glycogen storage disease of the myocardium.
Dis. Chest. 32 : 636, I957.

Mc. PHIE, J.M. - Cardiac glycogenosis.
Amer. Heart. J., 60 : 836-7. I960.

MILLER, R.A. - Sympaséum on cardio-vascular disease : the électrocardiogram in congenital malformations of the Heart.
Pediat. Clin. North. America, I : 5I, I954.

MOUNET, P., LARBRE, F., GAUTHIER, J., VERNEY, R.
Glycogénose cardiomusculaire du nourrisson. Essai de détermination du trouble enzymatique.
Pédiatrie, I5 : 60 - 2. I960.

MOWRY, R.H., BANGIE, R. - Histochemically demonstrable glycogen in the human heart.
Amer. J. Path., 27 : 6II, I95I.

MULLER, O.F., BELLET, S., ERTRUGRUL, A.
Glycogen storage disease. Report of a case with generalized glycogenosis and review of the literature.
Circulation, XXIII, 2 : 26I, I96I.

NADAS, A.S. - Pediatric cardiology
W.B. Saunders Co, Philadelphia, P. : 2I2, I957.

OLSEN, R.E., COOPER, R.J. - Congenital nodular glycogenic degeneration of the myocardium - Amer. J. Path., I7 : I25, I94I.

POMPE, J.C. - Over idiopatische hypertrophie van het hart. Nederl. tijdschr. geneesk, 76 : 304. I932.

POMPE, J.C. - Hypertrophie idiopathigne du coeur.
Annales anat. Path., IO : 23 - I933.

POSEN, S. - Glycogen storage disease with unusual renal lesions ; report of a case with autopsy and enzyme studies.
Australasian annals of Medicine, 6 : 238-43, I957.

PUTSCHAR, W. - Ueber angeborene glykogenspeicherkrankheit des Herzens. - "Thesaurismosis glykogenica" (Von Gierke).
Beitr. Path. Anat., 90 : 222, I932.

PUTSCHAR, W., - Glycogen disease.
Military Medicine (Washington), I20 : 276-8I, I957.

RECANT, L. - Recent developments in the field of glycogen metabolism and the diseases of glycogen storage. Amer. J. Med., I9 : 6I0, I955.

ROSENBAUM, H.D., NADAS, A.S., NEUHAUSER, E. B.D. - Primary myocardial disease in infancy and childhood.
Amer. J. dis. Child., 86 : 28, I953.

ROSSI, E. - Herzkrankheiten im sangling alter.
Stuttgart, Georg. Thieme Verlag. I954.

ROSSI, E. - Contribution au diagnostic différentiel clinique des différentes formes de la maladie glycogénique.
Sem. Hôp. 36 : 2280, 2, Ann. Pediat., 7 : 280-2- I960.

ROSSIER, A., CALDERA, R., SARRUT, S., HOULLEMARE, L.
Glycogénose néonatale. Arch. Franç. Pediat., I7 : 886-9I3, I960.

DISANT'AGNESE, P.A., ANDERSEN, D.H., MASON, H.H., BAUMAN, W.A.
Glycogen storage of the heart. Report of 2 cases in siblings with chemical and pathologic studies
Pediatrics, 6 : 402, I950.

DISANT'AGNESE, P.A., ANDERSEN, D.H., MASON, H.H., BAUMAN, W.A.
Glycogen storage of the heart. Critical review of the literature.
Pediatrics, 6 : 607, I950.

DISANT'AGNESE, P.A. - Disease of glycogen storage with special reference to the cardiac type of generalised glycogenosis. Ann. New-York Acad. Sc., 72 : 439-50, I959.

SCHNABEL, R. - Histochemistry of the basophilic substances in skeletal muscles in glycogenosis.
Virchows Archiv. (Berlin), 33I : 536-44, I958.

SCHNABEL, R. - Neuromuscular form of glycogen storage disease. Virchows Archiv., 33I : 287-3I3, I958.

SCHWARTZ, F., ASHMORE, J., RENOLD, A.E.,
Galactose tolérance in glycogen storage disease.
Pediatrics, I9 : 585-95, I957.

SHOENHEIMER, R. - Uber eine eigenartige störung des Kohlehydratstoffwechsels.
Z. Physiol. Chem., I82 : I48, I929.

SNAPPER, I, VAN CREVELD, S.
Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant. Bull. et mem. soc. méd. Hôp., 52 : I3I5, I928,

SOULIE, P. - Cardiopathies congénitales.
P. : 355, 2ème édition.

SPRAGUE, H.B., BLAND, E.F., WHITE P.D.
Congenital idiopathic hypertrophy of heart : case with inusual family history
Amer. J. dis. Child., 4I : 877 - I93I.

STARUKH, M.A. - Glikogennaïa bolezn'.
Sovetskaïa Meditsina (Moskva), 2I : I0I-4, I957.

TEXIER D'ARNOULT, A. - Contribution à l'étude de la glycogénose cardiaque diffuse du nourrisson, (à propos d'une observation). Thèse Lyon I958.

WAGNER, R., SPARACO, R. - Studies on liver autopsy specimens in glycogenosis. Discrepancies between in vitro experiments and in vivo observations
Acta Biochim. Pol., 7 : 52I-5, I960.

WALKER, D.G., ZIAI, M., BOWMAN, J.E.
Three differing cases of glycogen storage disease.
Arch. dis. Childh., 36 : 432-8, I96I.

WILSON, R.A., CLARK, N. - Endocardial fibro-elastosis associated with generalised glycogenosis. Occurrence in siblings. Pediatrics, 26 : 86-96, I960.

YAMAMOTO, T., EGUCHI, A., OKUDAIRA, M., SUKUKI, E., YOKOYAMA, T., TANABE, J.
Glycogen storage disease of the heart. First case in Japan.
Amer. J. Cardiology, 5 : 556-9, I960.

YI-YUNG HSIA, D. - Inborn errors of metabolism.
The Year Book Publishers Inc. (Chicago). I959.

ZELLWEGER, H. - Glykogenspeicherkrankheiten.
Deutsch. Med. Wchnschr., 8I : I907-I4, I956.

ZELLWEGER, H., DARK, A., HAIDOR.
Glycogen disease of skeletal muscle. Report of 2 cases and review of literature.
Pediatrics, I5 : 7I5 - I955.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90